

니켈의 독성과 발암성

박형숙*, 박광식¹

한서대학교 환경공학과, ¹동덕여자대학교 약학대학

Nickel Toxicity and Carcinogenicity

Hyoung-Sook Park* and Kwangsik Park¹

Department of Environmental Engineering, Hanseo University
Chungnam Seosanshi Haemimyun Daegokyi 360, Korea

¹College of Pharmacy, Dongduk Women's University, #23-1, Wolgok-dong,
Seongbuk-gu, Seoul 136-714, Korea

ABSTRACT

Human exposure to highly nickel-polluted environments, such as those associated with nickel refining, electroplating, and welding, has the potential to produce a variety of pathologic effects. Among them are skin allergies, lung fibrosis, and cancer of the respiratory tract. The exact mechanisms of nickel-induced carcinogenesis are not known and have been the subject of numerous epidemiologic and experimental investigations.

This review provides the evidence of the current state for the genotoxic and mutagenic activity of Ni(II) particularly at high doses. Such doses are best delivered into the cells by phagocytosis of sparingly soluble nickel-containing dust particles. Ni(II) genotoxicity may be aggravated through the generation of DNA-damaging reactive oxygen species (ROS) and the inhibition of DNA repair by this metal. The epigenetic effects of nickel includes alteration in gene expression resulting from DNA hypermethylation and histone hypoacetylation, as well as activation some signaling pathways and subsequent transcription factors.

Key words : nickel (II), carcinogenesis, ROS, genotoxicity, epigenetic effects

서론

전이금속의 8족 B구속에 속하는 니켈은(원자량 58.69) 5개의 자연적 동위원소가 알려져 있으며 그 중 ⁵⁸Ni (62.27%)와 ⁶⁰Ni (26.10%)가 가장 풍부하다. 그 외에 7개의 인공 동위원소들이 알려져 있으며 반감기는 수초에서 수백년에 이른다 (Weast, 1971). 니켈은 -1에서 +4까지의 다양한 산화상태를 가

졌으며, +2 산화상태가 생물계에 가장 널리 보급된 니켈 형태이다. 중성 pH 수용액에서 Ni²⁺ 이온은 녹색의 6 수화물인 [Ni(H₂O)₆]²⁺로 존재하며 그의 다른 Ni²⁺ 등위복합체들도 알려져 있다. 가장 알맞는 결합구조는 정사각형 평면 형태이며 그의 팔면체, 삼각형의 각추, 사각형 피라미드, 사면체의 Ni²⁺ 복합체들이 존재한다 (Coyle and Stiefel, 1988).

니켈은 지구표면에 자연적으로 존재하는 24번째로 풍부한 원소이다. 지구 핵심의 약 8.5%를 구성하며 (Carson *et al.*, 1986), 1751년 Cronstedt에 의해 발견되고 이름 지어졌다. 주요 매장지는 호주,

*To whom correspondence should be addressed.
Tel: +82-41-660-1367, E-mail: hspark@hanseo.ac.kr

카나다, 쿠바, 인도네시아 그리고 소련이다. 니켈 광석은 산화물과 황화물 형태로서 코발트, 구리, 금, 수은 그리고 플라티늄 등의 중금속들과 결합되어 있다. 니켈은 정련 과정에서 용해되어 황을 제거한 후 니켈산화물을 형성한다. 대표적인 '니켈 정제의 Mond 법'은 환원에 의해 휘발성 기체인 니켈-carbonyl과 니켈 중금속을 생산하는 것이다.

고유의 물리·화학적 특성 때문에 금속니켈과 니켈화합물은 근대 산업에 널리 사용된다. 니켈은 전기 도금시에 화학적 촉매로서 스테인리스강 생산에 사용되며 도자기 색소, 니켈-카드늄 전지, 동전 등의 생산에도 사용된다 (IARC, 1990). 니켈 함유 생산품의 높은 소비는 불가피하게 생산, 재생, 폐기 과정에서 니켈과 니켈 부산물에 의한 환경오염을 일으킨다. 니켈은 주로 호흡기와 소화기를 통해 흡수되며 상당한 양의 니켈은 일생을 통한 직업적 폭로와 식사를 통해 사람 인체에 축적된다. 니켈은 사람에게 필수 원소는 아니며 대사 과정이 명확히 밝혀지지 않았다.

니켈화합물에 노출될 때 사람들은 다양한 위해성을 나타낼 수 있다. 접촉성 피부염 형태의 니켈 알려지는 널리 알려진 반응이다. 만성폭로를 통한 인체의 축적은 폐섬유증, 심혈관 및 신장 질환을 일으키나 가장 심각한 것은 발암성이다. 역학조사에서 니켈 광산, 제련, 정제에 종사하는 근로자 가운데 높은 발생율의 폐암과 코암이 발생한다는 사실을 기초로 니켈은 사람에게 암을 발생시키는 발암 물질로 관련 지어졌다. 다양한 동물 모델에서 니켈화합물은 투여된 모든 부분에서 암을 유도하였다. 또한, 니켈-아황화물 같은 불용성 화합물은 효율적으로 사람과 설치류 세포를 변형시켰다. 이런 관찰에 기초하여 IARC는 1990년에 니켈의 발암성을 평가 하였고 금속니켈을 제외한 모든 니켈 화합물은 사람에게 발암성으로 분류되었다.

현재까지 니켈 발암의 기전 연구에 많은 발전이 있었으나 분자학적 기전을 명확히 알수는 없었다. 불용성 니켈화합물이 강력한 발암작용을 갖는 것은 식세포 작용에 의해 세포내 니켈 농도가 높아지고 용해되면서 핵내 염색질에 작용되기 때문이다. 이 과정에서 oxidative stress (산화성 스트레스)가 발생되며 염색체 손상 등과 DNA 수복 (repair) 작용이 방해된다. 최근, 니켈이 저산소증 신호계 회로 (signaling pathways)의 활성화와 관련되어 전자

인자 (transcription factors)들을 활성화 시키며, 유전자의 발현과 세포대사를 변형 시킨다는 사실이 알려졌다. 니켈 발암의 분자학적 기전을 명확히 밝히기 위해서는 더 많은 작업이 필요하다. 본 논문은 지금까지 연구되고 밝혀진 니켈 독성과 발암성에 대하여 논하였으며 특히 다양한 발암 기전에 초점을 맞추어 토론 하였다.

니켈 화합물의 발암작용

1. 사람에서의 발암작용

니켈 근로자들이 비강암을 발생시킨다는 사실이 1933년 Bridge에 의해 처음 보고되었다. 1937년, Baader이 제련소 근로자들에게서 17건의 비후암과 19건의 폐암사례를 발표한 후 1949년 까지 47개 코암과 82개 폐암으로 증가 하였으며 (1923년에서 1948년 사이에 진단됨), 그 후 코와 폐암은 영국에서 니켈 정제 근로자들에게 산업 질병으로 확인되었다 (NAS, 1975).

니켈화합물의 발암성은 발견된 이후, 수 십년에 걸쳐서 역학 연구 및 동물 실험에 의해 확인되고 증명되었다 (NAS, 1975; Sunderman Jr., 1984; Doll, 1990; IARC, 1990; Oller and Costa, 1997; Grimsrud et al., 2003). 역학 조사 결과, 니켈 함유 먼지와 연기를 장기간 흡입한 니켈 제련소 근로자들이 폐와 비강의 악성암으로 사망자 수가 증가된 것이 입증되었다. 오래동안 불용성 니켈 성분 (Ni_3S_2 , NiO)만이 발암성이라고 생각 되어졌으나 최근 조사에 의하면 니켈 전기-정련 공장에서 발생하는 수용성 니켈 성분의 연무질이 호흡기관 중량은 물론, 명확한 용량 관계를 나타내었다 (Doll, 1990; Grimsrud et al., 2003). 니켈 정련소 근로자들의 호흡기계 종양의 조직병리 검사는 편평상피세포 악성종양으로 널리 퍼져 있음이 확인되었다 (Sunderman Jr. et al., 1989). 일반 환경 및 식생활을 통해 흡수되는 니켈이 암을 발생한다는 역학적 증거는 없다. 그러나 직업적 노출 수준과 흡입된 니켈 금속의 건강효과에 기초하여 캐나다 환경보건이사회 (Environmental Health Directorate)는 "캐나다 주변 환경에서 니켈 노출을 우선적으로 줄이고자 한다"고 발표하였다 (30). 후두, 신장, 전립선, 위장의 악성 암과 유조직육종과 같은 악성 종양들의 위험률이 간과되기는

하였으나, 통계적 의미는 확인할 수 없었다.

직업적 폭로 외에도, 니켈은 내보철 (endoprostheses), 뼈고정판 및 나사, 니켈 함유 합금으로 만든 의료 장비들로부터 방출되며, 산발적인 부분 중량의 주요 원인으로 추정된다 (Sunderman Jr., 1989). 또한 외과적 임플란트 및 그의 '이물 (foreign bodies)'을 규제하는 IARC 위원회는 금속성 코발트, 금속성 니켈, 66% 정도 니켈, 약 15% 크롬과 7% 철을 함유한 특수 합금분말로 제작된 이식용 '이물'을 최근 사람에게 암을 일으킬 가능성이 있는 group 2 B로 분류하였다 (McGregor *et al.*, 2000).

니켈과 니켈화합물의 발암 효과는 역학조사, 동물 실험에서의 발암성, 다른 관련 데이터의 복합적 결과에 기초하여 IARC에 의해 정밀하게 평가 되었으며 (IARC, 1990) 니켈화합물이 니켈 이온을 목표 세포의 중요한 영역으로 보내거나 발생된다는 기본 이론에 의해 지지되었다. 결론적인 IARC 평가는 '니켈 정련 산업에서 사용되는 니켈황화물 및 니켈산화물의 혼합과 니켈황산염이 사람에게 발암성이라 충분한 증거들이 있다'. 그러나 금속니켈과 니켈합금이 사람에서 발암성의 증거는 불충분하다. 전체적인 평가: 니켈화합물은 사람에게 발암성이다 (Group 1). 금속니켈은 사람에게 발암성의 가능성이 있을 것이다 (group 2 B) (IARC, 1990).

2. 실험동물과 배양세포에서의 발암 효과

Baader이 1937년 니켈 근로자들의 '호흡기 암'을 발간한 이후, Campbell (Campbell, 1943)은 만성적인 니켈 분진을 흡입한 쥐의 폐종양이 두 배로 증가된 연구 결과를 발표하였다. 그후, 실험 동물에 불용성 혹은 약용해성 (Ni(OH)₂, Ni₃S₂, NiO) 니켈 화합물을 호흡 및 비경구적으로 투여하여 양성의 결과를 얻었다. 용해성 니켈화합물 (Ni(II)-아세트산염)을 설치류에 비경구 주사 (Kasprzak *et al.*, 1990; Pott *et al.*, 1992) 및 복강내/경태반 투여 후에 (Diwan *et al.*, 1992) 양성 반응을 나타내었다. 특히 Ni(II)를 initiating agent (개시 시약)로 작용시킨 실험 결과는 확실한 양성을 나타내었다.

실험 동물에서, 니켈화합물은 투여된 모든 곳에 종양을 유발하였다 (Sunderman Jr., 1984; Coogan, 1989; IARC, 1990; Denkhau and Salnikow, 2002). 발암작용은 니켈화합물의 수용액 및 조직 용액에

서의 용해도에 절대적으로 의존하였다. 일반적으로 NiS, NiO, Ni₃S₂와 같은 불용성 화합물들은 Ni(II)의 아세트산염, 염화물 혹은 황산염 같은 용해성 화합물보다 발암성이 크고 다양한 투여 경로에서-호흡, 근육주사 (i.m.), 신장주사 (i.r.), 복강내 주사, 눈 (i.o.), 피하주사 (s.c.), 관절 (i.a.)-종양을 발생하는 것으로 나타났다.

미생물 세포에서 니켈화합물은 약한 변이원성을 나타내었다. 니켈화합물이 *S. typhimurium*과 *E. coli* 실험계에서 변이원성을 나타내지 않은 것은 (Sunderman Jr., 1981) Ni(II)의 흡수/전달 과정을 미생물의 보호 능력이 효과적으로 차단하기 때문인것 같다. 그러나 고농도의 Ni(II)-염화물 (35~50 mg/L)은 *Corynebacterium sp.* 균에서 확실한 변이를 나타내었다 (Pikalek and Necasek, 1983).

미생물에서 오는 대조적으로, 니켈화합물은 사람 및 설치류의 배양 세포를 효율적으로 변형시켰다 (Biedermann and Landolph, 1987; Patierno *et al.*, 1993; Costa, 1996). 용해성 및 불용성 니켈화합물은 섬유아세포 (fibroblast)와 상피세포를 변형시켰는데 설치류 세포가 사람 세포보다 변형이 쉬웠으며 완벽한 발암물질로 작용하였다. 예로서, Ni₃S₂를 syrian hamster embryo (SHE) 세포에 투여 했을 때 형태변형과 soft agar의 성장을 발생하였으나 (Kerckaert *et al.*, 1996), 용해성 Ni(II)은 변형이 약했으며 불멸의 집락 (immortalized colonies)을 나타내었다 (Trott *et al.*, 1995). Ni₃S₂, NiO, Ni₂O₃, Ni(II)-아세트산염을 포함한 몇몇 니켈화합물은 등가 독성 (equitoxic) 용량에서 BHK-21 세포를 변형시키는 정도가 동등하였다 (Hansen and Stern, 1983). 그러나 여러 결과에서 니켈화합물이 세포내 악성 형태 변형을 유도한다는 확증은 없었다. 니켈이 종양 촉진제 특성을 나타낸 예로, NIH 3T3 세포를 Ni(II)-황산염에 노출시에 세포사이의 전달을 방지하였다 (Miki *et al.*, 1987). Ni(II)의 종양촉진제 유사 효과는 benzo[a]pyrene에 의해 촉발된 SHE 세포에서도 관찰되었다 (Rivedal and Sanner, 1981).

니켈의 흡수 및 분포

니켈화합물의 독성과 발암성의 차이는 이들의 흡수, 운반, 분배 및 축적의 차이에서 발생하며 궁

극적으로 Ni (II)이온이 특정 세포와 목표 분자에 운반되는 능력의 차이이다. 즉, 니켈화합물의 용해성, 입자 구조와 크기, 다양한 니켈 유도체들의 산화환원 작용과 같은 물리·화학적 특성에 강력하게 의존한다.

Ni (II) 양이온의 세포내 흡수는 대략 세가지 기전에 의한다. 첫째는 확산에 의한 세포막 통과이다 (Foulkes and McMullen, 1986). 둘째, 칼슘 채널 (Zarogian *et al.*, 1993)과 철 채널을 통한 (Tallkvist *et al.*, 1994; Muller-Fassbender *et al.*, 2003) Ni (II) 이온의 수송이다. 철-채널의 경우는 양성자가 연계된 2가 양이온-운반기와 관련된 것 같으며 (DMT-1; Nramp 2), 수송은 Ni^{2+} , Fe^{2+} , Mn^{2+} , Co^{2+} , Cu^{2+} 와 Zn^{2+} 등의 광범위한 기질들을 포함한다 (Tallkvist and Tjalve, 1998; Knopfel *et al.*, 2000) (Fig. 1). 그러나, 이 방법은 효율적이지 못하여 수용성 Ni (II)화합물의 경우 낮은 발암작용을 나타낸다.

가장 효율적인 세 번째 흡수 기전은 식세포작용

(phagocytosis)에 의한 금속니켈 및 니켈화합물 입자의 흡수이다 (Fig. 1). 이 기전의 효율성은 입자의 크기와 표면전하에 의존한다 (Kuehn *et al.*, 1982). 배양 세포에서 $5\ \mu\text{m}$ 이하의 결정성 Ni_3S_2 , NiS, Ni_3Se_2 입자들은 적극적으로 식세포화 된 후 변형을 유도하였다 (Costa and Mollenhauer, 1980). 식세포화 된 경우 세포내 니켈 농도는 높아진다. 즉, 입자의 식세포작용 후, 세포내 핵 가까이 위치한 소강 (vacuoles) 내로 이동하고 산성 pH에서 니켈이 용해 된 후 핵으로 들어가 염색질과 작용한다 (Costa, 1991). 즉, Ni_3S_2 와 NiO 입자로 부터 방출되는 Ni (II)가, 수용성 Ni (II)-황산염으로 부터의 Ni (II) 보다 더 많은 양 핵에 도달 하였으며 (Evans *et al.*, 1982; Fletcher *et al.*, 1994), 이는 불용성 니켈화합물 입자들의 높은 세포독성과 유전독성을 잘 설명해준다.

무엇보다도 섭취된 입자들이 세포내에 용해 됨으로써 높은 용량의 (치사량 이하) Ni^{2+} 를 핵에 전달할 수 있으며, Ni_3S_2 와 NiS의 용해에는 산소와의

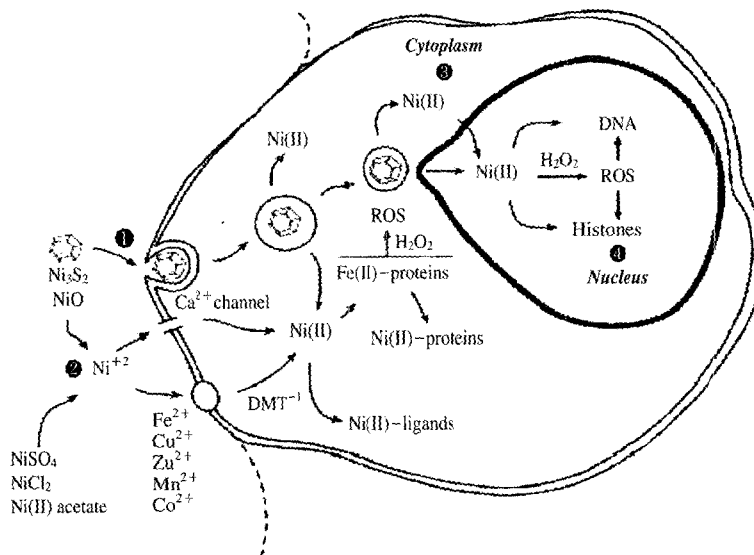


Fig.1. Schematic representation of the uptake and cellular interactions of Ni (II) derived from water-insoluble and soluble nickel compounds: (1) The insoluble particles enter the cell via phagocytosis; Ni (II) is released from the phagocytic vesicles into the cytoplasm and nucleus. (2) Soluble Ni^{2+} is transported into the cell via the Ca^{2+} channels, the divalent cation transporter system DMT - 1 (Nramp 2), and by diffusion. (3) The cytoplasmic Ni (II) forms a variety of complexes with different ligands, such as amino acids, peptides, proteins, and glutathione, some of which are redox active and catalyze ROS production. (4) The nuclear Ni (II) and Ni (II) - generated ROS interact with DNA and histones, causing promutagenic DNA damage.

화학적 작용이 매우 중요하다 (Kuehn and Sunderman Jr., 1982). 만약 식세포화된 입자들이 충분히 세포내에 용해되지 않으면, Ni^{2+} 용량은 발암 효과를 유도할 만큼 충분하지 않을 것이다. 수용성 염의 경우, 세포의 노출을 나타내는 아세포 부분에서의 니켈 농도가 사이토솔(cytosolic)에서는 높았으나 핵에서는 낮았다. 반면, 결정성 Ni_3S_2 의 경우는 사이토솔과 핵 모두에서 높은 니켈 용량을 보였다 (Fletcher *et al.*, 1994). 그러므로, 니켈화합물의 효율적 세포내 흡수와 세포내 Ni^{2+} 이온의 높은 발암이 니켈의 발암작용을 위해 필수적이다 (Costa and Mollenhauer, 1980).

칼슘 항상성에 미치는 니켈 효과

칼슘 항상성의 변화가 세포변형에 미치는 역할은 잘 알려지지 않았다. 가장 중요한 세포내 second messenger (2차 전령) 중의 하나로 인식되는 칼슘은 모든 포유동물 세포의 안과 밖 사이에 심한 경사도를 가지며 농도를 유지한다 (Rosen *et al.*, 1995). 세포질내 Ca^{2+} 은 신체를 구성하는 세포의 성장, 분화, apoptosis와 관련된 유전자 표현의 신호를 전달한다 (Nicotera *et al.*, 1988; Rosen *et al.*, 1995). “중양형성의 칼슘 이론”이 1982년 Jaffe에 의해 발표되었지만, 일부 연구들만이 니켈의 독성 및 발암과 칼슘 대사의 교란을 관련지었다 (Kasprzak and Waalkers, 1986). 초기 관찰에서 니켈로-변형된 세포가 저칼슘 미디어(media)에서 빠르게 증식할 수 있는 것은 세포간 칼슘 대사의 변화를 나타내는 것이다 (Swierenga *et al.*, 1978).

생쥐에 Ca(II)-아세트산염을 주사했을 때 Ni(II) 혹은 Pb(II)-아세트산염에 의해 발생된 폐선종(lung adenomas)의 형성을 막았으나, Ca(II)-탄산염은 Ni_3S_2 로 유도된 쥐 근육 중양에 특별한 영향을 주지 못하였다 (Kasprzak *et al.*, 1985). Ca(II)-아세트산염 단독 투여시에 쥐의 폐선종(lung adenomas)의 사례를 증가시켰다. 배양세포에서, Ni^{2+} 와 Ca^{2+} -ionophore A23187에 의해 유사하게 Cap43이 유도 되었으며, 세포내 유리 칼슘을 칼슘-킬레이트 BAPTA-AM에 의해 격리시키자 완전히 사라졌다. 이 관찰은 니켈에 노출된 세포내의 유리 Ca^{2+} 이 상승 되었다는 것을 확인하였다 (Salnikow *et al.*,

1999b).

Ca^{2+} ionophore ionomycin (3 μM)는 니켈의 흡수를 4배~5배 증가시키므로 용해성 Ni^{2+} 는 칼슘 채널을 통해 세포내로 들어온다 (Funakoshi *et al.*, 1997). 부가적으로 IHKE 세포내로의 니켈 흡수는 칼슘에 의해 억제되었다. Ni^{2+} 는 Ca^{2+} 채널을 막는 것으로 밝혀졌으며, Ni^{2+} 에 반응하여 세포안의 Ca^{2+} 수준은 초기에는 감소하나, 곧 이어 세포내 저장으로 부터 Ca^{2+} 의 추가 방출이 뒤따른다. 실제로, 니켈은 세포 표면 수용체에 관여함으로써 저장된 세포내 Ca^{2+} 의 방출을 자극하는 것이 밝혀졌다 (Smith *et al.*, 1989). 다른 가능성은 Ni^{2+} 이온이 혈장막의 Ca^{2+} 감지기 혹은 수용체와 상호 작용하여 세포안의 Ca^{2+} 방출을 활성화 시키는 것이다. Ni^{2+} 가 Ca^{2+} 채널을 막는 것은 또한 다른 중요한 생리적 금속인 철의 운반과 항상성에 영향을 준다. 예로서, Ni^{2+} 는 transferrin 수용체(Tf-R)의 세포내 Ca^{2+} -의존성 재생 속도를 급격히 떨어뜨리는 것이 밝혀졌다 (Sainte-Marie *et al.*, 1997).

니켈에 의한 산화성 스트레스

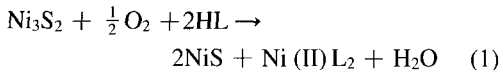
1. ROS의 발생

Reactive oxygen species (ROS)가 니켈 발암에 관련 있다는 것은 이미 알려져있다 (Kasprzak, 1995). 니켈에 의해 발생된 자유라디칼(free radicals)이 dichlorofluorescein (DCF) 형광 시험법(Huang *et al.*, 1994; Salnikow *et al.*, 2000a)에 의해 약하게 감지되었다. 용해성 $NiCl_2$ 와 불용성 Ni_3S_2 는 투여후 6시간 후에 세포내에 산화성 물질의 생성을 증가시켰으며, 결정형 Ni_3S_2 노출 후 18시간 후에 많은 자유라디칼들이 핵내에 관찰되었다 (Huang *et al.*, 1994). 자유라디칼의 측정 외에도 항산화제인 glutathione (GSH)의 고갈은 산화성 스트레스의 또 다른 표지(marker)이다. 니켈(II) 주사 후에 간의 GSH 양은 급격히 감소하였으며 (Herrero *et al.*, 1993), 배양세포에서도 GSH는 고갈되었다 (Li *et al.*, 1993).

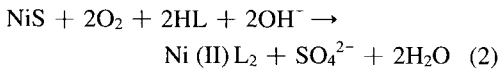
니켈에 내성을 나타내는 3T3 세포는 wild-type 세포에 비하여 2배 정도 높은 GSH 기본 양을 유지하며 산화성 스트레스에 대한 방어기전을 갖는다. 니켈의 산화작용 효과는 pH 7.4 정도에서 Ni

(III)/Ni (II)의 산화환원 쌍을 형성하는 능력에 의존하며, Ni (II)이 펩티드 및 단백질을 포함한 자연적인 리간드와 복합체를 이룰 때, 특히 니켈의 정사각형 평면체를 형성할때 (Bal *et al.*, 2000) 가능하다. Ni (II)와 내인성 O₂, H₂O₂와 같은 산소 종 (種)과의 복합 작용의 결과는 OH (hydroxy radical)를 포함하여 리간드로부터 산소, 탄소, 황-중심의 래디칼들을 발생한다.

Ni₃S₂, NiS 등 니켈-황화물에 의한 세포의 산화과정 중에 활동성이 큰 중간물질 (reactive intermediates)들이 발생되며 생물학적 용액에 쉽게 용해된다 (Sunderman Jr., 1984). Ni₃S₂의 경우, 두 단계의 화학반응을 거치면서 아미노산이나 단백질 같은 자연적 리간드와 용해성-Ni (II)-복합체를 형성한다.



초기의 산화반응은 빠르게 진행되나 결정성 NiS와 불용성 생성물들이 Ni₃S₂ 입자 표면에 두껍게 층을 이루면서 반응 속도는 느려진다. 생성되는 Ni (II)는 NiS의 황산화에 더 많은 산소 소비를 필요로 하면서 반응은 더욱 느려진다.



그러므로 Ni₃S₂ 투여후 단기간은 용해성 Ni (II)가 폭발적으로 목표 세포에 생성되고 계속하여 오랜 기간 Ni (II)가 서서히 방출된다. 처음의 Ni (II)생성은 종양의 개시를 용이하게 하며 두 번째 단계의 Ni (II)는 종양 촉진제로 작용한다. 산화 작용은 더욱 복잡해지면서 H₂O₂ 및 reactive sulfur species들과 같은 활동성이 큰 중간물질들이 발생되며 염기 산화 (base oxidation) 혹은 deamination (탈아미노기 반응) 들을 통해 promutagenic DNA 손상을 야기할 수 있다. 이런 과정을 거치면서 니켈황화물이 더욱 광범위한 산화성 손상을 일으키게 되고 높은 발암작용의 기초가 되는 것이다.

2. ROS의 손상 작용들

니켈복합체의 산화환원 과정에서 발생하는 ROS는 많은 단백질을 산화시킨다. 자유 아미노산, 단백질의 구성 아미노산, 주변의 비결합 단백질 등의

산화를 촉진시키며 종양을 비롯한 많은 독성작용에 관여한다. 이때의 손상이 산화환원 작용이 활발한 다른 전이금속들 구리, 철, 코발트와 같이 광범위 하면 세포들이 손상 대신에 “완전 치사” 될 것이다 (Kasprzak, 1995, 1996). 구리, 철 등 금속의 경우 약한 발암 작용을 일으키게 되는 원인은 많은 세포들이 “완전 치사” 되기 때문이다. 금속에 의한 ROS에 의해서 DNA-transfected된 세포에서의 치사율 보다 돌연변이 증가율이 Fe (II) 혹은 Cu (II)보다 Ni (II)가 더 높았다 (Tkeshelashvili, 1993).

시험관에서 NiCl₂는 산소 자유래디칼들을 발생시키며 다양한 형태의 DNA 손상들을 발생시켰다 (Tkeshelashvili *et al.*, 1993; Requena *et al.*, 2001) 염색체 DNA에서 특히 많이 발생하는 8-oxoguanine과 같은 DNA-염기 손상 (Nackerdien *et al.*, 1991), DNA-protein cross-linking (Klein *et al.*, 1991; Kasprzak, 1996), single 혹은 double strand break (Cai and Zhuang, 1999), depurination (Kasprzak and Hernandez, 1989) 과 같은 손상들이 보고되었다 (다음 장에서 자세히 설명).

또한 발생하는 ROS는 oncogene, tumor suppressor genes을 포함하여 많은 유전자들이 발현되는 것을 조절하는 생리적 신호 변화 messenger로서 작용한다 (Buzard and Kasprzak, 2000). 그러므로 산화환원 반응에 의존하여 조절되는 AP-1, NF-κB, HIF-1을 포함한 일부 전사 인자들을 활성화시키는데 중요한 역할을 하는 것으로 밝혀졌다 (Meyer *et al.*, 1993; Chandel *et al.*, 1998).

니켈 발암의 분자기전

1. 유전자독성 효과 (Genotoxic effects)

니켈 화합물은 특정한 형태의 염색체 손상들을 발생시킨다. 불용성 Ni₃S₂와 수용성 Ni (II)-염화물을 배양 세포에 투여 후에 Chinese hamster X-염색체의 heterochromatic long arm이 발견되었다 (Sen *et al.*, 1987). 니켈에 의해 변형된 CHO 세포에서도 유사한 염색체 이상이 관찰 되었으며 (Conway and Costa, 1989), heterochromatin (이질염색질)에서 sister chromatid exchanges (SCE)가 발견되었다 (Sen and Costa, 1985). 배양된 사람의 림프구 (lym-

phocytes)에서, Ni (II)-황산염에 의해 SCEs가 거의 두배 증가 하였다 (Sahu *et al.*, 1989). 또한, Ni₃S₂를 투여한 사람의 림프구에서 micronuclei 생성이 증가되었다 (Arrouijal *et al.*, 1990).

염색체 손상 외에도 Ni (II) 투여시에 DPC (DNA-protein cross-links)와 산화성 DNA-염기의 손상들이 발견되었다 (Kasprzak KS, 1991). 배양된 사람의 폐 암세포에서 용해성 Ni (II)이 cytosine-adenine 반복단위의 단축과 증가 모두를 구성하는 microsatellite 변이를 유도하였다 (Zienolddiny *et al.*, 2000). MuSVts110 retrovirus로 감염된 쥐의 신장 상피세포 NRK에서, Ni (II)는 DNA의 base pair-long stretch (70 염기쌍 길이)를 유도하는 삽입 변이 (insertion mutation)를 나타내었다 (Chiocca *et al.*, 1991). 용해성 Ni (II) 혹은 Ni₃S₂에 노출된 CHO 세포는 결손변이 (deletion mutation)를 보였다 (Rosetto *et al.*, 1994). Ni₃S₂에 유도된 신장암의 K-ras 유전자에서 G 잔기의 산화성 손상인 G → T 교차 변이 (transversion mutation)가 발견 되었으며 (Higinbotham *et al.*, 1992), 니켈로-폭로된 사람의 폐종양에서 p53 유전자에서와 같은 형태의 점돌연변이 (point mutation)가 발견되었다 (Harty *et al.*, 1996).

니켈의 DNA 및 염색질 손상에 관한 많은 보고에 반하여 박테리아와 포유류 세포에서는 변이원성이 대체로 낮게 보고되었다 (Kargacin *et al.*, 1993; Fletcher *et al.*, 1994; Lee *et al.*, 1995). 반면, 니켈이 alkylating-변이원성 물질과 함께 E. coli 및 S. typhimurium tester 균에서 강력한 보조-변이원성 (co-mutagen) 유발물질로 밝혀졌다 (Dubins *et al.*, 1986). 사용되는 모델에 변이원성이 의존하는 연구에서 신선하게 분리된 생쥐 코점막과 폐세포를 Ni₃S₂로 처리한 경우에 용량에 비례해서 DNA가 절단 되었다. 그러나 유사한 처리를 lacZ과 lacI Big Blue rats과 Muta Mouse mice에 적용했을 때, 호흡기관 조직 유전자는 용량에 비례해서 변이원성이 증가하지 않았다 (Mayer *et al.*, 1998).

포유동물 세포를 이용한 변이원성 연구에서는 transgenic 세포계를 사용한다. pSV2gpt plasmid로 감염시킨 G12-클론 (clone)은 니켈의 변이에 매우 민감하였다 (Christie *et al.*, 1992). 또한, 설치류의 육종 바이러스 변종-'ts110'로 감염된 쥐의 신장세포를 사용한 연구에서 (Biggart *et al.*, 1987) Ni (II)-염화물은 변형된 표현형의 전환을 (reversion of trans-

formed phenotype) 7배 정도 증가시켰다. 또한 SHE 세포를 사용한 실험에서 직접적인 목표의 돌연변이 (targeted mutagenesis)보다 발암물질을 빈번히 노출시킨 집단에서 간접적인 결과로 세포 불멸 (cell immortalization)이 발생할 수 있다는 것을 확인하였다 (Trott *et al.*, 1995).

니켈화합물에 의해 DNA methylation이 증가되면서 유전자 발현을 불활성화 시키는 것도 니켈 발암의 중요 기전이다 (Lee *et al.*, 1995). 염색체의 gpt transgene 부분은 중요한 요소로서, 세포를 니켈에 노출 시켰을때에 이질염색질 (heterochromatin)에서 멀리 위치한 transgene은 영향을 받지 않았으나 가까이 위치한 transgene은 hypermethylated 되었다. 니켈이 어떻게 DNA hypermethylation을 유도하는가 명확하지 않지만, 니켈이 DNA 인산 기둥에서 마그네슘을 치환 함으로 염색질 응축 (chromatin condensation)을 증가시키고 생합성-DNA methylation을 유도한다는 기전이 제기되었다 (Lee *et al.*, 1995). 니켈로-유도된 변형 상태에서 종양-억제 유전자 (tumor suppressor gene)가 불활성화 될 수 있으며, methylation에 의한 종양 억제 유전자가 활성화하지 못하는 기전이 연구되고 있다. Methylation에 의한 유전자 불활성화 외에, 시험관 내에서는 물론, 이스트 (yeast) 및 포유류에서 니켈이 histone H4를 아세틸화 시킬 때의 억제효과도 보고되었다 (Broday *et al.*, 2000). 위와 같은 데이터들을 살펴보면 유전자에 일어나는 변화 못지않게 니켈 발암에 후성적인 영향들이 중요한 뒷받침이 되는 것을 알 수 있다. 다음 장에서는 발암에 영향을 주는 여러가지 후성적 요소들을 살펴보기로 한다.

2. 발암에 영향을 주는 전사 인자들과 신호계 회로의 변화

1) ATF-1

세포가 니켈화합물에 노출되면 유전자 표현이 변화되면서 암세포의 특징을 나타낸다. 니켈에 급성폭로 된 설치류는 혈관형성의 강력한 억압제인 thrombospondin I (TSP I)의 발현이 하향조절되었다 (Salnikow *et al.*, 1994, 1997). 종양에서 TSP I 발현의 상실은 혈관형성을 촉진시키고 종양 성장을 자극시킨다. 니켈로-변형된 설치류 세포에서 TSP I 유전자가 전사 과정에서 하향조절 되는 것으로 밝혀졌다 (Salnikow *et al.*, 1994). 니켈로-변형된 세포

에서 ATF-1 전사 인자가 과활성화되면서 TSP I의 하향 조절체 역할을 하는 것이 발견되었다 (Salnikow *et al.*, 1997). ATF/CREB 과에 속하는 ATF-1 전사 인자는 원래 cAMP-신호계 회로의 목표물로 밝혀져 있으며 (Shaywitz *et al.*, 1999) 세포내 칼슘 상승은 ATF/CREB phosphorylation을 중재하는 protein kinase cascade를 활성화시킨다. 많은 연구 결과들은 니켈에-노출되고 변형된 세포에서 이들 회로들이 조절되고 변화 될 수 있다는 것을 보여 준다.

2) HIF-1

저산소증 유도인자-1 (HIF-1)도 니켈에 의해 영향을 받는 전사 인자이다 (Salnikow *et al.*, 1999). 니켈에 급성 폭로된 사람의 HOS 세포에서 HIF-1 양은 급격히 상승하였다. 니켈로-변형된 사람과 설치류 세포에서 HIF-1 작용은 변형되지 않은 어미 세포 보다 상당히 높았다 (Salnikow *et al.*, 1999). HIF-1은 포유류 전사 인자 중에서 유일하게 저산소증에 의해 유도되며 세포내 O₂ 농도에 의해 조절된다. 이 전사 인자가 저산소증 혹은 니켈에 의해 안정화되는 이유는 명확하지 않다 (Salnikow *et al.*, 1999). Hemoprotein이 포유류 세포의 산소 감지기 (oxygen sensor) 라는 이론이 있다 (Goldberg *et al.*, 1988). 이 이론에서는 철과 니켈의 원자구조는 유사하기 때문에 니켈은 산소감지기에서 철을 대체할 수 있다고 제안한다. 그러나 원자 구조가 유사함에도 불구하고, 니켈이 heme의 porphyrin ring에서 철을 대체할 경우에 산소 결합은 급격히 감소하면서 (Shibayama *et al.*, 1986) 신호를 영구적인 저산소증으로 돌려 놓는 것이다. 아마도 이 신호계 회로는 protein kinases가 관련되며, 이것의 활성화는 HIF-1 전사 인자의 인산화반응과 안정을 유도할 것이다.

HIF-1은 산소 유지의 주요 조절자이다. HIF-1의 유도는 당분해 효소와 낮은 산소 압에서 세포가 견디도록 하는 다른 유전자들의 발현을 상승시킬 것이다. HIF-1 결핍은, 포도당 운반체와 당분해 효소를 코드화 (encoding) 하는 최소 13개 다른 유전자들의 발현을 감소시킨다 (Ryan *et al.*, 1998). 저산소증에 의해 유도되는 일련의 유전자들은 니켈에 의해서도 유도되는 것이 밝혀졌다. 생체와 Hep3B 세포에서, 니켈은 물론 저산소증에 의해 ery-

thropoietin 유전자 발현이 유도되었다 (Ho *et al.*, 1996). 유사한 예로 glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase는 저산소증, 코발트, 니켈에 의해 동등하게 유도되는 것이 밝혀졌다 (Graven *et al.*, 1998; Salnikow *et al.*, 2000a). HUVE 세포에 니켈-염화물을 투여 할때 저산소 상태에서와 유사하게 시간에 비례하여 VEGF mRNA를 유도하였다 (Huang *et al.*, 1997). 많은 연구에서, HIF-1은 코발트, 저산소증 혹은 니켈에 의해 상당량 유도되었다 (Salnikow *et al.*, 1999; Huang *et al.*, 1997).

쥐의 신장에 Ni₃S₂를 주사했을때 혈청에 5배 이상의 높은 erythropoietin 작용이 있었다 (Hopfer *et al.*, 1979). 니켈을 투여한 동물에서 erythropoietin 작용이 증가한 것은 명확히 HIF-1 전사 인자의 활성화 때문이며, erythropoietin은 HIF-1으로 조절되는 유전자 중의 하나이다.

최근, 사람 A549 세포에서 용해성-, 불용성 니켈 화합물에 의해 유도되는 새로운 유전자를 만들었다 (Zhou *et al.*, 1998). Cap43으로 불리우는 이 유전자는 쥐의 조직과 사람 세포계를 니켈에 노출했을때 유도되었다. 생리학적 많은 조건 중에서, 오직 저산소증 만이 이 유전자 발현의 강력한 유도체로 밝혀졌다. 더욱이, Cap43 유전자 발현의 전사적 조절 (transcriptional regulation)이 거의 전적으로 HIF-1 전사 인자에 의해 중계되었다 (Salnikow *et al.*, 2000a).

HIF-1은, 포도당 운반과 당분해 (glycolysis)에 관계되는 많은 유전자들의 상향조절에 관련된다 (Semenza *et al.*, 1999). 동물을 NiCl₂ 혹은 Ni (CO)₄에 폭로시키면 과혈당증, 과글루카곤증 (hyperglucagonemia), 인슐린과잉증을 야기시킨다 (Horak *et al.*, 1978). 니켈에 의한 HIF-1 유도는 포도당 대사에 관여하는 효소들을 상향 조절하며 (Graven *et al.*, 1998; Salnikow *et al.*, 2000a) 포도당 대사와 당분해 작용 (glycolysis)이 활성화된다. 오랜 시간 니켈 노출시에 높은 당분해 속도와 세포 증식이 높아지며 암세포와 유사한 표현형을 얻게되는데 "Warburg 효과"라 명명된다 (Warburg, 1956).

3) NF-κB

세포간 흡착분자-1 (ICAM-1), 혈관세포 흡착분자-1 (VCAM-1)와 내피의 백혈구 흡착 분자-1 (ELAM-1) 들은 접촉 과민증인 경우에 염증 부위

로 백혈구를 끌어 모으는 내피 분자들이다. ICAM-1, VCAM-1 그리고 ELAM-1가 배양 세포에서 Ni(II)에 의해 상향 조절 되는 것이 발견되었다 (Goebeler *et al.*, 1993). Ni(II)에 의해 흡착 분자들이 유도될 때에 mRNA와 단백질의 생합성을 필요로 한다. 상향조절이 kinase 억제제인 H-7에 의해 차단될 수 있다는 것은 protein kinase C-비의존성 인산화 반응과 관련있음을 의미한다. 니켈의 유전자-유도 작용의 기본이 되는 전사 기전이 연구되었을 때, NF- κ B 전사인자가 흡착 분자들의 유도 발현에 관련된 것이 밝혀졌다. NF- κ B와 DNA 결합의 강력한 증가는 HUVEC와 Ni(II) 혹은 Co(II)와의 자극 (stimulation) 이후로 밝혀졌다 (Goebeler *et al.*, 1995). NF- κ B는 apoptosis와 염증에 중요한 전사인자이다. 니켈에 의한 NF- κ B의 활성화가 세포와 조직 반응의 중요한 조절 기능을 하는 것은 명백하다. 또한, NF- κ B의 활성화는 니켈로-유도되어지는 알려지 효과와 사람에서의 접촉 피부 민감증을 설명해준다 (Goebeler *et al.*, 1993).

4) p53

이 종양억제 유전자와 전사인자는 세포 증식과 apoptosis 조절에 관여한다. p53의 돌연변이는 사람의 암에서 발견되는 가장 일반적인 유전자 변형이다 (Hernandez-Boussard *et al.*, 1999). p53 유전자는 니켈에 의해 변형된 사람의 신장 내피세포에서 돌연변이 되는 것으로 보고 되었다 (Machle *et al.*, 1992). 그러나, 니켈로-유도된 쥐신장 종양 10개를 분석했을 때, p53 유전자에서 돌연변이는 발견되지 않았으며 (Weghorst *et al.*, 1994), 과연 p53 돌연변이가 니켈로-유도되는 종양 변환에 불가결한 것인가에 의문이 있다. 사람 세포를 Ni(II)로 급성 처치 시에 mutant p53의 단백질이 아닌, wild-type p53 단백질의 발현을 유도하였다 (Salnikow *et al.*, 1999a). Ni(II)-아세트산염을 CHO 세포에 처치시 p53 단백질을 유도했다는 연구가 있다 (Shiao *et al.*, 1998). 그러므로, p53 단백질이 니켈로 인한 DNA 손상으로부터 유도된 것인지 혹은 HIF-1으로 보고된 다른 인자들에 의한 p53 안정의 결과인지 명확하지 않다 (An *et al.*, 1998). Ni(II)를 포함한 media 내의 세포에서 p53가 초기에 유도되지만, 세포들이 변형되었을 때 p53의 기능은 감소한다. 부가적으로, 니켈에 의해 변형된 사람과 설치류 세포에서, HIF-1-

의존성-전사와 p53-의존성-전사 간의 균형의 이동이 관찰되었다 (Salnikow *et al.*, 1999a).

5) Retinoblastoma

이 종양 억제유전자 단백질은 망막아세포종 (retinoblastomas, Rb)에서 변이되거나 혹은 상실된 채로 처음으로 보고되었다 (Lee *et al.*, 1988). Rb 변이는 cell cycle의 통제가 해제된 결과이다. Rb-상호작용 단백질의 대다수는 E2F, E1f-1, DRTF-1, 그리고 NF-IL6들과 같은 전사 인자들이다 (Kouzarides *et al.*, 1995). 이들 전사 인자들은 Rb가 저인산화 (hypo-phosphorylated) 형태로 결합되었을 때 불활성이다. 일단 Rb가 인산화되면, 전사인자들은 방출되면서 활성화된다. Rb는 또한 promoters (촉진자)의 특정 영역에 직접 결합함으로써, c-fos, c-myc, Sp-1와 일부 다른 전사인자들의 발현을 조절한다. 즉 Rb가 전사를 조절하는데 기초적인 역할을 하며, 무엇보다도 중요한 것은, Rb 단백질의 인산화가 니켈로-변형된 세포에서 감소되는 것이다 (Lin *et al.*, 1994). 니켈 외에도 납아세트산염, uranyl-염화물 등에 의해 유도되는 Rb 단백질-저인산화는 변형된 표현형의 한 형태이다 (Miller *et al.*, 1998).

3. DNA 수복작용 방해

Hg²⁺은 발암물질이나 DNA 수복 (repair)을 방해하지는 않으나 (christie *et al.*, 1986) 니켈은 DNA 수복을 방해하며 발암의 중요한 분자 기전으로 작용한다. 시험관 실험에서, Ni(II) 및 일부 중금속들은 DNA polymerase의 기능을 손상시키며 새로 합성되는 oligonucleotides에 잘못된 염기 혼성 (misincorporation)을 야기시켰다 (Sirover and Loeb, 1976). Hartwig 등에 의한 연구 결과, 니켈을 비롯한 일부 발암 금속들은 염기와 뉴클레오티드 절제 수복 (nucleotide excision repair)을 강력히 방해했으며, 니켈의 이 기전은 benzo(a)pyrene, 활성산소 (ROS), UV 방사선 등에 의해 야기된 DNA 손상을 더욱 악화시킨다 (Costa, 1991; Hartwig *et al.*, 1994; Iwizki *et al.*, 1998; Hartwig *et al.*, 2002) DNA 수복시에 Ni(II)의 목표물이 되는 단백질들은 Xeroderma pigmentosum group A complementing 단백질 (XPA), a zinc-finger 단백질 (Hartwig *et al.*, 2002; Bal *et al.*, 2003)과 O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase (Iwizki *et al.*, 1998)들이 있다.

니켈의 그외 독성들

발암성을 제외한 니켈 화합물의 대표적인 독성은 피부병이다 (IARC, 1990). 직업적으로 노출되는 사람들은 물론 일반인 중에서 특히 여자들은 니켈이 함유된 동전, 보석 같은 물건들에 노출될 경우에 니켈 민감증 (sensitization)의 결과로 피부질환을 일으킨다. 니켈 피부병은 흔히 손에서 시작된다. 한 연구에서 25 mg의 니켈과 니켈-황산염을 섭취한 28명 중 17명이 악성적인 만성 피부염을 나타내었으며, 니켈 양을 줄였을 때 9명이 회복되었다 (Kaaber *et al.*, 1978). 치과 보철 착용시에 니켈로 인한 알려지도 보고되었다 (Sunderman, 1986).

혈액투석을 받는 23명의 환자 중에서 니켈 중독 증상이 발생되었다 (Webster *et al.*, 1980). 니켈로 도금된 용액 준비 탱크에서 니켈이 용출되면서 오심, 구토, 허약, 투통 및 심계항진의 중독 증상들이 나타났으나 혈액투석을 멈춘후 몇시간 내에 사라졌다. 급성 신부전증 환자중에 hypernickemia (혈액중 니켈농도가 높은 증상)가 보고 되었으며 hypernickemia는 투석으로 인한 과민증과 동맥경화증의 원인이된다 (Hopfer *et al.*, 1984; Savory *et al.*, 1984). 니켈의 상한계는 투석 용액의 농도가 5 mg/L를, 아미노산과 알부민을 함유한 용액의 경우 10 mg/L를 초과하지 않도록 한다 (Sunderman, 1983). 심근경색 환자와 협심증 환자에서도 높은 니켈 농도가 관찰되었는데 (Leach *et al.*, 1984) 심근경색 환자에게 니켈 오염된 정맥주사 용액이 투여되면 Ni^{2+} 로 인한 관상동맥 저항의 증가로 위험한 결과를 초래할 수도 있다. 즉, Ni^{2+} 가 세포내 Ca^{2+} 을 상향 시키므로서 동맥경화증과 심장에 독성 효과를 유도 하게된다.

니켈화합물은 천식 증상을 나타내는데 주로 니켈 도금 공장의 근로자들과 예민한 사람들의 비직업적 폭로에 의한 흡입이 원인이다 (Arvidsson and Bogg, 1959; McConnell *et al.*, 1973). 니켈 정련 공장과 전기분해 공장의 근로자들에게서 비대성 비염과 정맥동염이 보고되었으며, 이때 폐의 과민상태는 물론, 코의 용종, 코 격막의 구멍이 생기는 증상들을 동반한다.

니켈-carbonyl은 니켈 정련의 Mond 과정에서 중간물질로 생산되는 무색, 휘발성 액체로서 석유 정

제, 석탄의 가스화, 지방의 수소화 반응 과정에서 니켈 촉매를 사용하는 경우에 발생 될 수 있다 (Sunderman, 1986). 무기니켈 화합물과는 대조적으로, 니켈-carbonyl에 폭로된 경우에 오심, 현기증, 두통, 가슴 통증들의 급성 독성 증상들이 나타나며, 이런 증상들은 폭로가 제거된 후 몇 시간 이내에 사라진다. 그러나 일부 비정상적인 경우에는 약 12~36시간의 잠복 기간이 뒤따르고 5일 정도간 기침과 심한 무력감을 동반한 호흡기 증상이 발생된다. 뇌출혈 혹은 폐부종을 동반한 범발성 폐렴은 폭로후 4~13일 이내에 일어나며 죽음을 초래하는 원인이 된다. 급성 독성으로 부터의 회복은 폐의 기능 부족으로 느리다. 니켈-carbonyl 폭로후 혈중 니켈 농도를 측정함으로써 중독의 지침으로 사용된다 (Sunderman, 1981). 킬레이트 시약 (chelating agent)으로 diethyldithiocarbonate가 사용되며 penicillamine과 다른 킬레이터들도 효력을 갖는다. 니켈-carbonyl 폭로의 경우를 제외하고 급성 니켈 중독은 드물다. 중독의 주요 증상은 위장염, 폐의 압박, 빈혈증과 악액질 (체질적 질환으로 전신 영양실조 또는 불건강 상태) 등이다. 신경성 증상으로는 떨림과 발작등이 급성 무기니켈의 중독증이다. 약 15 g의 니켈-황산염을 섭취한후 급성 중독으로 참사한 사례가 보고된 바 있다 (Daldrup *et al.*, 1983). 니켈은 마그네슘과 칼슘에 의존하는 대사 과정들에 영향을 주기 때문에 이로 인한 다양한 독성 작용의 가능성을 갖는다 (Costa, 1991).

니켈은 기형 발생물질로 동물 모델 시스템에서 잘 정립되어있다 (Mas *et al.*, 1985). 한 연구 결과, 3세대 (three generation) 연속으로 쥐의 음용수에 니켈 0.5 ppm 투여했을 때, 3세대 모두 신생아 치사율이 증가 하였으며 3세대에서 암컷 대 수컷의 비율이 증가되었다 (Schroeder and Mitchener, 1971). 니켈-아세트산염을 햄스터에 체중당 2~30 mg/kg 씩 투여 했을 때, 임신 기간 8일 째 불특정 선천성 기형의 사례, 태아 재흡수 (resorption) 및 전반적인 태아 치사가 증가하였다 (Fern and Carpenter, 1968). 또한, 임신 7~11일의 쥐에 니켈-탄산염을 1.2~6.9 mg/kg씩 (i.p.) 투여 했을때 기형을 관찰하였다 (Lu *et al.*, 1976, 1979). 기형에는 encephala, 대뇌 탈장, open eyelids, 언청이, micromelia, 사지의 알칼리증, 내반족과 비정상 골격들이 발견되었으며, 임신 8, 9일에 니켈을 주사한 경우에 기형이 쉽게 관찰

되었다. 대조군에 비하여 임신한 쥐의 기형 발생 비율이 높은 것이 LD50에 의해 증명되었으며 (Mas *et al.*, 1985), 기관 발생 기간 중에 어미에게 니켈을 투여한 후 증명되었다. 동물 실험에서 니켈의 기형 발생이 잘 정립 되었으나 니켈 용량이 매우 높았고 사람의 노출시에는 영향을 주지 않았다. 니켈이 사람의 생식 혹은 기형발생에 영향을 주는 자료들이 부족한 것은 여성들이 니켈화합물에 직업적으로 폭로되는 경우가 드물기 때문인 것 같다.

결 론

니켈 제련, 전기 도금, 용접 등의 니켈 관련 근로자들에게서 피부알러지, 폐섬유증 등의 독성들이 발견되며 장기간 노출되는 경우에는 호흡기관의 암 (cancer)을 유발한다. 니켈은 환경에 널리 존재 하지만 낮은 용량에서 일반인들에게 크게 해롭지 않은 것으로 알려져 있다. 역학에서 시작하여 실험 동물과 배양 세포를 사용한 발암 연구 결과에서 니켈화합물은 현재 사람에게 발암성 (Group1)이며 금속니켈은 발암의 가능성을 가진 것으로 (Group2 B) IARC에 의해 평가되고 있다. 니켈로 유도된 발암 기전 및 생화학적, 독성학적 윤곽이 현재 명확히 그려지지 않았지만 문제를 풀기 위한 세포학적, 분자학적 연구들이 진행되고 있다.

불용성 니켈화합물은 식세포작용에 의해 세포내로 고농도 흡수될 수 있으며, 높은 농도의 니켈 노출은 세포내 칼슘 수준을 변화시켜 항상성 (homeostasis)을 방해하며 또한 산화성 스트레스를 발생한다. 니켈-결합 비정상 단백질 혹은 산소감지기 (oxygen-sensor)의 독성은 니켈독성의 다른 중요한 양상이다. 이러한 변화들은 일부 신호계 회로와 차후의 전사 인자를 활성화 시키면서 결국에는 유전자 표현과 세포 대사를 변형시킨다. 니켈에 의한 DNA 손상유도, DNA hypermethylation, DNA 수복 금지 등이 유전자 표현 과정에서 특정 변화를 유도하며 이들 모든 일련의 사건들이 니켈 발암에 관련된 것이다. 이 분야의 연구가 지속되어 Ni(II)의 목표 분자에서의 작용이 저해 될 수 있다면 장래에 니켈 근로자들의 호흡기관 암과 그 외의 독성 효과들을 막을수 있을 것이다.

참 고 문 헌

- An WG, Kanekal M, Simon MC, Maltepe E and Neckers LM. Stabilization of wild-type p53 by hypoxia-inducible factor 1 alpha, *Nature* 1998; 392: 405-408.
- Arrouijal FZ, Hildebrand HF, Vopfi H and Marzin D. Genotoxic activity of nickel subsulphide alpha-Ni₃S₂, *Mutagenesis* 1990; 5: 583-589.
- Arvidsson H and Bogg A. Transitory pulmonary infiltrations in acute generalized dermatitis, *Acta Derma. Venereologica* 1959; 39: 30-34.
- Bal W, Kozlowski H and Kasprzak KS. Molecular models in nickel carcinogenesis, *J. Inorg. Biochem.* 2000; 79: 213-218.
- Bal W, Schwerdtle T and Hartwig A. Mechanism of nickel assault on the zinc finger of DNA repair protein XPA, *Chem. Res. Toxicol.* 2003; 16: 242-248.
- Biedermann KA and Landolph JT. Induction of anchorage independence in human diploid foreskin fibroblasts by carcinogenic metal salts, *Cancer Res.* 1987; 47: 3815-3823.
- Biggart NW, Gallick GE and Murphy Jr. EC. Nickel-induced heritable alterations in retroviral transforming gene expression, *J. Virol.* 1987; 61: 2378-2388.
- Brodsky L, Peng W, Kuo MH, Salnikow K, Zorod DU M and Costa M. Nickel compounds are novel inhibitors of histone H4 acetylation, *Cancer Res.* 2000; 60 (2): 238-241.
- Buzard GS and Kasprzak KS. Possible roles of nitric oxide and redox cell signaling in metal-induced toxicity and carcinogenesis: a review, *J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.* 2000; 19: 179-199.
- Cai Y and Zhuang Z. DNA damage in human peripheral blood lymphocyte caused by nickel and cadmium (Chin), *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi* 1999; 33: 75-77.
- Campbell JA. Lung tumours in mice and man, *Br. Med. J.* 1943; 1: 179-183.
- Carson BC, Ellis HV and McCann JL. *Toxicology and Biological Monitoring of Metals in Humans: Including Feasibility and Need: Lewis Publishers, Chelsea, Michigan.* 1986.
- Chandel NS, Maltepe E, Goldwasser E, Mathieu CE, Simon MC and Schumacker PT. Mitochondrial reactive oxygen species trigger hypoxia-induced transcription, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1998; 95: 11715-11720.
- Chiocca SM, Sterner DA, Biggart NW and Murphy EC Jr. Nickel mutagenesis: alteration of the MuSVts110 thermosensitive splicing phenotype by a nickel-induced

- duplication of the 3' splice site, *Mol. Carcinog.* 1991; 4: 61–71.
- Christie NT, Cantoni O, Sugiyama M, Cattabeni F and Costa M. Differences in the effects of Hg (II) on DNA repair induced in Chinese hamster ovary cells by ultraviolet or X-rays, *Mol. Pharmacol.* 1986; 29: 173–178.
- Christie NT, Tummolo DM, Klein CB and Rossman TG. Role of Ni (II) in mutation, in: Nieboer E, Nriagu JO (Eds), *Nickel and Human Health: Current Perspectives*, Wiley, New York, 1992; 305–317.
- Conway K and Costa M. Nonrandom chromosomal alterations in nickel-transformed Chinese hamster embryo cells, *Cancer Res.* 1989; 49: 6032–6038.
- Coogan TP, Latta DM, Snow ET and Costa M. Toxicity and carcinogenicity of nickel compounds, *Crit. Rev. Toxicol.* 1989; 19: 341–384.
- Costa M and Mollenhauer HH. Carcinogenic activity of particulate nickel compounds is proportional to their cellular uptake, *Science* 1980; 209: 515–517.
- Costa M. Molecular mechanisms of nickel carcinogenesis, *Ann. rev. Pharmacol. Toxicol.* 1991; 31: 321–337.
- Costa M. Mechanisms of nickel genotoxicity and carcinogenicity, in Chang LW (Ed.), *Toxicology of Metals*, CRC Press, Boca Raton 1996; 245–251.
- Coyle CL and Stiefel EL. The coordination chemistry of nickel: an introductory survey. In: Lancaster JR, editor. *The bioinorganic chemistry of nickel*, Weinheim: VCH Publishers, 1988; 1–28.
- Daldrup T, Haarhoff K and Szathmary SC. Teodliche nickel sulfate intoxication, *Berichte Zur. Gerichlichen Medizin* 1983; 41: 141–144.
- Denkhaus E and Salnikow K. Nickel essentiality, toxicity, and carcinogenicity, *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2002; 42: 35–56.
- Diwan BA, Kasprzak KS and Rice JM. Transplacental carcinogenic effects of nickel (II) -acetate in the renal cortex, *Carcinogenesis* 1992; 13: 1351–1357.
- Doll R. Report of the International Committee on Nickel Carcinogenesis in Man, *Scan. J. Work. Environ. Health* 1990; 16: 9–82.
- Dubins JS and LaVelle JM. Nickel (II) genotoxicity: potentiation of mutagenesis of simple alkylating agents, *Mutat. Res.* 1986; 162: 187–199.
- Evans RM, Davies PJ and Costa M. Video time-lapse microscopy of phagocytosis and intracellular fate of crystalline nickel sulfide particles in cultured mammalian cells, *Cancer Res.* 1982; 42: 2729–2735.
- Ferm VH and Carpenter S. The teratogenic effects of metals on mammalian embryo, *Adv. Teratol.* 1968; 5: 51–75.
- Fletcher GG, Rosetto FE, Turnbull JD and Nieboer E. Toxicity, uptake, and mutagenicity of particulate and soluble nickel compounds, *Environ. Health Perspect* 1994; 102 (suppl 3): 69–79.
- Foulkes EC and McMullen DM. On the mechanism of nickel absorption in the rat jejunum, *Toxicology* 1986; 38: 35–42.
- Funakoshi T, Inoue T, Shimada H and Kojima S. The mechanism of nickel uptake by rat primary hepatocyte cultures: role of calcium channels, *Toxicology* 1997; 124: 21–26.
- Goebeler M, Meinardus-Hager G and Roth J. Nickel chloride and cobalt chloride, two common contact sensitizers, directly induce expression of ICAM-1, VCAM-1, and ELAM-1 by endothelial cells, *J. Invest. Dermatol.* 1993; 100: 759–765.
- Goebeler M, Roth J and Brocker EB. Activation of nuclear factor- κ B and gene expression in human endothelial cells by the common haptens nickel and cobalt, *J. Immunol.* 1995; 155: 2459–2467.
- Goldberg MA, Dunning SP and Bunn HF. Regulation of the erythropoietin gene: evidence that the oxygen sensor is a heme protein, *Science* 1988; 242: 1412–1415.
- Graven KK, McDonald RJ and Farber HW. Hypoxia regulation of endothelial glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, *Am. J. Physiol.* 1998; 43: 347–355.
- Grimsrud TK, Berge SR, Martinsen JI and Andersen A. Lung cancer incidence among Norwegian nickel-refinery workers, 1953–2000, *J. Environ. Monit.* 2003; 5: 190–197.
- Hansen K and Stern RM. *In vitro* toxicity and transformation potency of nickel compounds, *Environ. Health Perspect.* 1983; 51: 223–226.
- Hartwig A, Mullenders LHF, Schlegel R, Kasten U and Beyersmann D. Nickel (II) interferes with the incision step in nucleotide excision repair in mammalian cells, *Cancer* 1994; 54: 4045–4051.
- Hartwig A, Asmuss M, Blessing H, Hoffmann S and Burkle A. Interference by toxic metal ions with zinc-dependent proteins involved in maintaining genomic stability, *Food Chem. Toxicol.* 2002; 40: 1179–1184.
- Harty LC, Guinee Jr. DG, Travis WD, Bennett WP, Jett J, Coby TV, Tazelaar H, Trastek V, Pairolero P, Liotta LA, Harris CC and Caporaso NE. *p53* mutations and occupational exposures in a surgical series of lung cancers, *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* 1996; 5: 997–1003.
- Hernandez-Boussard T, Rodriguez-Tome P and Montesano R. IARC *p53* mutation database: a relational database to

- compile and analyze *p53* mutations in human tumors and cell lines, *Hum. Mutat.* 1999; 14: 1–8.
- Herrero MC, Alvarez C, Cartana J, Blade C and Arola L. Nickel effects on hepatic amino acids, *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* 1993; 79: 243–248.
- Higinbotham KG, Rice JM, Diwan BA, Kasprzak KS, Reed CD and Perantoni AO. GGT to GTT transversions in codon 12 of the K-ras oncogene in rat renal sarcomas induced with nickel subsulfide or nickel subsulfide/iron are consistent with oxidative damage to DNA, *Cancer Res.* 1992; 52: 4747–4751.
- Ho VT and Bunn HF. Effects of transition metals on the expression of the erythropoietin gene: further evidence that the oxygen sensor is a heme protein, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1996; 223: 175–180.
- Hopfer SM, Sunderman FW Jr., Fredrickson TN and Morse EE. Increased serum erythropoietin activity in rats following intrarenal injection of nickel subsulfide, *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* 1979; 23 (1): 155–170.
- Hopfer SM, Linden JV, Cristomo C and Sunderman Jr. FW. Hypernickelemia in hemodialysis patients, *Annals Clin. Lab. Science*; 14: 12–13.
- Horak E, Zygowicz ER, Tarabishy R, Mitchell JM and Sunderman FW Jr. Effects of nickel chloride and nickel carbonyl upon glucose metabolism in rats, *Ann. Clin. Lab. Sci.* 1978; 8 (6): 476–482.
- Huang X, Klein CB and Costa M. Crystalline Ni₃S₂ specifically enhances the formation of oxidants in the nuclei of CHO cells as detected by dichlorofluorescein, *Carcinogenesis* 1994; 15 (3): 543–548.
- Huang LE, Ho V and Arany Z. Erythropoietin gene regulation depends on heme-dependent oxygen sensing and assembly of interacting transcription factors, *Kidney Int.* 1997; 51: 548–553.
- Huang LE, Gu J, Schau M and Bunn HF. Regulation of hypoxia-inducible factor 1 alpha is mediated by an O₂-dependent degradation domain via the ubiquitin-proteasome pathway, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1998; 95: 7987–7992.
- IARC (International Agency for Research on Cancer). Chromium, Nickel, and Welding, IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks of Chemicals to Humans, World Health Organization, Lyon, 1990; 49: 49–256.
- Iwitzki F, Schlegel R, Eichhorn U and Hartwig A. Nickel (II) inhibits the repair of O⁶-methylguanine in mammalian cells, *Arch. Toxicol.* 1998; 72: 681–689.
- Kaaber K, Veinin NK and Tjell JC. Low nickel diet in the treatment of patients with chronic nickel dermatitis, *British J. Dermatol.* 1978; 98: 197–210.
- Kargacin B, Klein CB and Costa M. Mutagenic responses of nickel oxides and nickel sulfides in Chinese hamster V79 cell lines as the xanthine-guanine phosphoribosyl transferase locus, *Mutat. Res.* 1993; 300: 63–72.
- Kasprzak KS, Quander RV and Poirier LA. Effects of calcium and magnesium salts on nickel subsulfide carcinogenicity in Fischer rats, *Carcinogenesis* 1985; 6: 1161–1166.
- Kasprzak KS and Waalkes MP. The role of calcium, magnesium, and zinc in carcinogenesis, in: Poirier LA, Newberne PM, Pariza MW (Eds), *Essential Nutrients in carcinogenesis*, Plenum Press, New York 1986; 497–515.
- Kasprzak KS and Hernandez L. Enhancement of hydroxylation and deglycosylation of 2'-deoxyguanosine by carcinogenic nickel compounds, *Cancer Res.* 1989; 49: 5964–5968.
- Kasprzak KS, Diwan BA, Konishi N, Misra M and Rice JM. Initiation by nickel acetate and promotion by sodium barbital of renal cortical epithelial tumors in male F344 rats, *Carcinogenesis* 1990; 11: 647–652.
- Kasprzak KS. The role of oxidative damage in metal carcinogenicity, *Chem. Res. Toxicol.* 1991; 4: 604–615.
- Kasprzak KS. Possible role of oxidative damage in metal-induced carcinogenesis. *Cancer Invest* 1995; 13: 411–430.
- Kasprzak KS. Oxidative DNA damage in metal-induced carcinogenesis, in: Chang LW, Magos L, Suzuki T (Eds.), *Toxicology of Metals*, Lewis Publishers, Boca Raton, 1996; 299–320.
- Kerckaert GA, LeBoeuf RA and Isfort RJ. Use of the Syrian hamster embryo cell transformation assay for determining the carcinogenic potential of heavy metal compounds, *Fundam. Appl. Toxicol.* 1996; 34: 67–72.
- Klein CB, Frenkel K and Costa M. The role of oxidative processes in metal carcinogenesis, *Chem. Res. Toxicol.* 1991; 4: 592–604.
- Knopfel M, Schulthess G, Funk F and Hauser H. Characterization of an integral protein of the brush border membrane mediating the transport of divalent metal ions, *Biophys. J.* 2000; 79: 874–884.
- Kouzarides T. Transcriptional control by the retinoblastoma protein, *Semin. Cancer Biol.* 1995; 6: 91–98.
- Kuehn K, Fraser CB and Sunderman Jr. FW. Phagocytosis of particulate nickel compounds by rat peritoneal macrophages *in vitro*, *Carcinogenesis* 1982; 3: 321–326.
- Kuehn K and Sunderman Jr. FW. Dissolution half-times of nickel compounds in water, rat serum, and renal cytosol,

- J. Inorg. Biochem. 1982; 17: 29–39.
- Leach Jr. CN, Linden J, Hopfer SM, Chrisostomo C and Sunderman Jr. FW. Serum nickel concentrations in patients with unstable angina and myocardial infarction, *Annals Clin. Lab. Sciences* 1984; 14: 414–415.
- Lee WH, Bookstein R and Lee EY. Studies on the human retinoblastoma susceptibility gene, *J. Cell. Biochem.* 1988, 38: 213–227.
- Lee YW, Klein CB, Kargacin B, Salnikow K, Kitahara J, Dowjat K, Zhitkovich A, Christie NT and Costa M. Carcinogenic nickel silences gene expression by chromatin condensation and DNA methylation: a new model for epigenetic carcinogens, *Mol. Cell. Biol.* 1995; 15: 2547–2557.
- Li W, Zhao Y and Chou IN. Alterations in cytoskeletal protein sulfhydryls and cellular glutathione in cultured cells exposed to cadmium and nickel ions, *Toxicology* 1993; 77: 65–79.
- Lin X, Dowjat WK and Costa M. Nickel-induced transformation of human cells causes loss of the phosphorylation of the retinoblastoma protein, *Cancer Res.* 1994; 54: 2751–2754.
- Maehle L, Metcalf RA, Ryberg D and Bennett WP. Altered *p53* gene structure and expression in human epithelial cells after exposure to nickel, *Cancer Res.* 1992; 52: 218–221.
- Mas A, Holt D and Webb M. The acute toxicity and teratogenicity of nickel in pregnant rats, *Toxicol* 1985; 35: 47–57.
- Mayer C, Klein RG, Wesch H and Schmeizer P. Nickel subsulfide is genotoxic in vitro but shows no mutagenic potential in respiratory tract tissues of Big Blue rats and Muta Mouse mice *in vivo* after inhalation, *Mutat. Res.* 1998; 420: 85–98.
- McConnell LH, Fink JN, Schlueter DP and Schmidt Jr. MG. Asthma caused by nickel sensitivity, *Annals Internal Med.* 1973; 78: 888–890.
- McGregor DB, Baan RA, Partensky C, Rice JM and Wilbourn JD. Evaluation of the carcinogenic risks to humans associated with surgical implants and other foreign bodies—a report of an IARC Monographs Programme Meeting, *Eur. J. Cancer* 2000; 36: 307–313.
- Meyer M, Schreck R and Baeuerle PA. H_2O_2 and antioxidants have opposite effects on activation of NF κ B and AP-1 in intact cells: AP-1 as secondary antioxidant-responsive factor, *EMBO. J.* 1993; 12: 2005–2015.
- Miki H, Kasprzak KS, Kenney S and Heine UL. Inhibition of intercellular communication by nickel (II): antagonistic effect of magnesium, *carcinogenesis* 1987; 8: 1757–1760.
- Miller AC, Blakely WF, Livengood D, Whittaker T and Hsu H. Transformation of human osteoblast cells to the tumorigenic phenotype by depleted uranium–uranyl chloride, *Environ. Health Perspect.* 1998; 106: 465–471.
- Muller-Fassbender M, Eisenhans B, McKie AT and Schumann K. Different behaviour of ^{63}Ni and ^{59}Fe during absorption in iron-deficient and iron-adequate jejunal rat segments *ex vivo*, *Toxicology* 2003; 185: 141–153.
- Nackerdien Z, Kasprzak KS, Rao G, Halliwell B and Dizdaroglu M. Nickel (II)– and cobalt (II)–dependent damage by hydrogen peroxide to the DNA bases in isolated human chromatin, *Cancer Res.* 1991; 51: 5837–5842.
- National Academy of Sciences (NAS). Nickel, Medical and Biologic Effects of Environmental Pollutants, NAS press, Washington DC, 1975; 1–277.
- Nicotera P and Orrenius S. The role of calcium in apoptosis, *Cell Calcium* 1988; 23: 173–180.
- Oller, AR, Costa M and Oberdorster G. Carcinogenicity assessment of selected nickel compounds, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1997; 143: 152–166.
- Patierno SR, Dirscherl LA and Xu J. transformation of rat tracheal epithelial cells to immortal growth variants by particulate and soluble nickel compounds, *Mutat. Res.* 1993; 300: 179–193.
- Pikalek P and Necasek J. The mutagenic activity of nickel in *Corynebacterium* sp., *Folia Microbiol (Praha)* 1983; 28: 17–21.
- Pott F, Rippe M, Roller M and Csicsaky M, Rosenbruch. Carcinogenicity of nickel compounds and nickel alloys in rats by intraperitoneal injection, in *Nickel and Human Health: Current Perspectives*, Wiley, New York, 1992; 491–502.
- Requena JR, Chao CC, Levine LR and Stadtman ER. Glutamic and aminoadipic semialdehydes are the main carbonyl products of metal-catalyzed oxidation of proteins, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2001; 98: 69–74.
- Rivedal E and Sanner T. Metal salts as promoters of *in vitro* morphological transformation of hamster embryo cells initiated by benzo[α]pyrene, *Cancer Res.* 1981; 41: 2950–2953.
- Rosen LB, Ginty DD and Greenberg ME. Calcium regulation of gene expression, *Adv. Second Messenger Phosphoprotein Res.* 1995; 30: 225–253.
- Rosetto FE, Turnbull JD and Nieboer E. Characterization of nickel-induced mutations, *Sci. Total Environ.* 1994; 148: 201–206.

- Ryan HE, Lo J and Johnson RS. HIF-1 alpha is required for solid tumor formation and embryonic vascularization, *EMBO J.* 1998; 17: 3005-3015.
- Sahu RK, Katsifis SP, Kinney PL and Christie NT. Effects of nickel sulfate, lead sulfate, and sodium arsenite alone and with UV light on sister chromatid exchanges in cultured human lymphocytes, *J. Mol. Toxicol.* 1989; 2: 129-136.
- Sainte-Marie J, Lafont V, Pecheur EI and Bienvenue A. Transferrin receptor functions as a signal-transduction molecule for its own recycling via increases in the internal Ca^{2+} concentration, *Eur. J. Biochem.* 1997; 250: 689-697.
- Salnikow K, Cosentino S, Klein C and Costa M. Loss of thrombospondin transcriptional activity in nickel-transformed cells, *Mol. Cell. Biol.* 1994; 14: 851-858.
- Salnikow K, Wang S and Costa M. Induction of activating transcription factor I by nickel and its role as a negative regulator of thrombospondin I gene expression, *Cancer Res.* 1997; 57: 5060-5066.
- Salnikow K, An WG, Melillo G, Blagosklonny MV and Costa M. Nickel-induced transformation shifts the balance between HIF-1 α and p53 transcription factors, *Carcinogenesis* 1999a; 20: 1819-1823.
- Salnikow K, Kluz T and Costa M. Role of Ca^{2+} in the regulation of nickel-inducible *Cap43* gene expression, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1999b; 160: 127-132.
- Salnikow K, Blagosklonny M, Ryan H, Johnson R and Costa M. Carcinogenic nickel induces genes involved with hypoxic stress, *Cancer Res.* 2000a; 60: 38-41.
- Salnikow K, Su W, Blagosklonny MV and Costa M. Carcinogenic metals induce hypoxia-inducible factor-stimulated transcription by reactive oxygen species-independent mechanism, *Cancer Res.* 2000b; 60: 3375-3378.
- Savory J, Brown S, Bertholf R, Ross R, Savory MG and Wells MR. Serum and lymphocyte nickel and aluminum concentrations in patients with extracorporeal hemodialysis, *Annals Clin. Lab. Science* 1984; 14: 413-414.
- Schroeder HA and Mitchener M. Toxic effects of trace elements on the reproduction of mice and rats, *Arch. Environ. Health* 1971; 23: 102-106.
- Semenza GL. Regulation of mammalian O_2 homeostasis by hypoxia-inducible factor 1, *Annu. Rev. Cell. Dev. Biol.* 1999; 15: 551-578.
- Sen P and Costa M. Incidence and localization of sister chromatid exchanges induced by nickel and chromium compounds, *Cancer Res.* 1985; 7: 1527-1533.
- Sen P, Conway K and Costa M. Comparison of the localization of chromosome damage induced by calcium chromate and nickel compounds, *Cancer Res.* 1987; 47: 2142-2147.
- Shaywitz AJ, Greenberg ME. CREB: a stimulus-induced transcription factor activated by a diverse array of extracellular signals, *Annu. Rev. Biochem.* 1999; 68: 821-861.
- Shiao YH, Lee SH and Kasprzak KS. cell cycle arrest, apoptosis and p53 expression in nickel (II) acetate-treated Chinese hamster ovary cells, *Carcinogenesis* 1998; 19: 1203-1207.
- Shibayama N, Morimoto H and Kitagawa T. Properties of chemically modified Ni (II)-Fe (II) hybrid hemoglobins. Ni (II) protoporphyrin IX as a model for a permanent deoxy-heme, *J. Mol. Biol.* 1986; 192: 331-336.
- Sirover MA and Loeb LA. Infidelity of DNA synthesis *in vitro*: screening for potential metal mutagens and carcinogens, *Science* 1976; 194: 1434-1436.
- Smith JB, Dwyer SD and Smith L. Cadmium evokes inositol polyphosphate formation and calcium mobilization. Evidence for a cell surface receptor that cadmium stimulates and zinc antagonizes, *J. Biol. Chem.* 1989; 264: 7115-7118.
- Sunderman Jr. FW. Recent research on nickel carcinogenesis, *Environ. Health Perspec.* 1981; 40: 131-141.
- Sunderman Jr. FW. Potential toxicity from nickel contamination of intravenous fluids, *Annals Clin. Lab. Science* 1983; 13: 1-4.
- Sunderman Jr. FW. Carcinogenicity of nickel compounds in animals, in: Sunderman Jr. (Ed.), *Nickel in the Human Environment*, IARC Scientific Publications, Lyon, 1984; 53: 127-142.
- Sunderman Jr. FW. Sources of exposure and biological effects of nickel, in *Environmental Carcinogens-Selected methods of Analysis*, IARC Publ. 1986; 71: 79-92.
- Sunderman Jr. FW, Morgan LG, Andersen A, Ashley D and Forouhar FA. Histopathology of sinonasal and lung cancers in nickel refinery workers, *Ann. Clin. Lab. Sci.* 1989; 19: 44-50.
- Sunderman Jr. FW. Carcinogenicity of metal alloys in orthopedic prostheses: clinical and experimental studies, *Fundam. Appl. Toxicol.* 1989; 13: 205-216.
- Swierenga SHH, Whitfield JF, Boynton AL. Age-related and carcinogen-induced alterations of the extracellular growth factor requirements for cell proliferation *in vitro*, *J. Cell. Physiol* 1978; 94: 171-180.
- Talkvist J, Wing AM and Tjalve H. Enhanced intestinal nickel absorption in iron-deficient rats, *Pharmacol. Toxicol* 1994; 75: 244-249.

- Tallkvist J and Tjalve H. Transport of nickel across monolayers of human intestinal Caco-2 cells, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1998; 151: 117-122.
- Tkeshelashvili LK, Reid TM, McBride TJ and Loeb LA. Nickel induces a signature mutation for oxygen free radical damage. *Cancer Res.* 1993; 53: 4172-4174.
- Trott DA, Cuthbert AP, Overell RW, Russo I and Newbold RF. Mechanisms involved in the immortalization of mammalian cells by ionizing radiation and chemical carcinogens, *Carcinogenesis* 1995; 16: 193-204.
- Weast, editor. *Handbook of chemistry and physics*, 52nd ed. Cleveland: The Chemical Rubber Co., 1971.
- Webster JD, Parker TF, Alfrey AC, Smythe WR, Kubo H, Neal G and Hull A. Acute nickel intoxication by dialysis, *Ann. Internal Med.* 1980; 92: 631-633.
- Weghorst CM, Dragnev KH, Buzard GS, Thorne KL and Rice JM. Low incidence of point mutations detected in the *p53* tumor suppressor gene from chemically induced rat renal mesenchymal tumors, *Cancer Res.* 1994; 54: 215-219.
- Zarogian G, Yevich P and Anderson S. Effect of selected inhibitors on cadmium, nickel, and benzo[α]pyrene uptake into brown cells of *Mercenaria mercenaria*, *Marine Environ. Res.* 1993; 35: 41-45.
- Zhou D, Salnikow K and Costa M. *Cap43*, a novel gene specifically induced by Ni²⁺ compounds, *Cancer Res.* 1998; 58: 2182-2189.
- Zienolddiny S, Ryberg D and Haugen A. Induction of microsatellite mutations by oxidative agents in human lung cancer cell lines, *Carcinogenesis* 2000; 21: 1521-1526.